

# Über Cystein.<sup>1)</sup>

## II. Mitteilung.

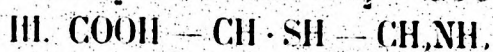
Von

Carl Neuberg-Berlin und Paul Mayer-Karlsbad.

(Aus dem chemischen Laboratorium des Pathologischen Instituts der Universität Berlin.)

(Der Redaktion zugegangen am 18. April 1905.)

Vor einiger Zeit hat der eine von uns gezeigt,<sup>2)</sup> daß die von E. Baumann dem Cystein resp. Cystin zugeschriebenen Formeln unrichtig sind: die Oxydation des Cysteins mit Salpetersäure ergab Isaethionsäure (I), deren Bildung nur mit der Formel II und III, nicht aber mit der Baumanns (IV) im Einklang steht.



Man muß annehmen, daß die Salpetersäure den Mercaptanrest (-SH) in die Sulfosäuregruppe (-SO<sub>3</sub>H) verwandelt,

<sup>1)</sup> Der wesentliche Inhalt der vorliegenden und folgenden Mitteilung ist bereits in der Sitzung der Deutsch. chem. Gesellschaft zu Berlin am 25. Mai 1903 vorgetragen; insbesondere ist hier auch über die inaktive Form des Cystins aus Eiweiß, deren Spaltung in die d-Verbindung, über die Bestimmung mittels Phenylcyanat und das Verhalten zu Quecksilbersalzen berichtet. Hierauf sei im Hinblick auf später erschienene, im Text zitierte Arbeiten anderer Autoren hingewiesen, die zum Teil denselben Gegenstand berühren.

Mit der Drucklegung unserer Ergebnisse haben wir gezögert in der Hoffnung, unsere Resultate durch Untersuchung einer größeren Anzahl von Cystinsteinen kontrollieren und vervollständigen zu können. Trotz zweijährigen Wartens haben wir aber weder im hiesigen Institut noch von anderer Seite dieses kostbare Material erhalten, so daß wir anderen Autoren, die mehr vom Glück begünstigt sind, die Entscheidung einiger noch offenen Fragen überlassen müssen.

<sup>2)</sup> C. Neuberg, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXXV, S. 3161 (1902).

daß die dabei entwickelte salpetrige Säure Amid gegen Hydroxyl ersetzt, und daß ferner  $\text{CO}_2$  abgespalten wird. Demnach ist das Cystin kein Brenztraubensäureabkömmling, sondern ein Glycerinsäurederivat; eine Entscheidung zwischen den Formeln II und III ist durch die Bildung von Isaethionsäure jedoch nicht erbracht.

Gleichzeitig mit diesen Versuchen, die an Cystin aus Blasensteinen angestellt waren, und unabhängig von ihnen hat sich E. Friedmann<sup>1)</sup> mit der Konstitution des Cystins beschäftigt; er verwandte das Cystin, das nach K. A. H. v. Mörners<sup>2)</sup> im Jahre 1899 erfolgter Entdeckung leicht durch Hydrolyse der Hornsubstanz gewonnen werden kann. Bald darauf teilte Emil Erlenmeyer jun.<sup>3)</sup> die interessante Synthese von Cystin aus inaktivem Serin mit, das sicher die inaktive Form eines von der Formel II sich ableitenden Disulfids darstellt. Bereits in der ersten Mitteilung des einen von uns ist die Frage nach der Identität von Cystinen verschiedener Provenienz aufgeworfen. Dieselbe ist keineswegs erledigt, und der Entdecker des Eiweißcystins, Mörner, äußert sich über diesen Punkt sehr vorsichtig.<sup>2)</sup>

Einige zufällige Beobachtungen an Cystinsteinen, sowie sich widersprechende Literaturangaben, haben uns zu einem Vergleich der Cystine verschiedener Herkunft veranlaßt: auf Grund derselben (s. experimenteller Teil) sind wir zu der Ansicht gekommen, daß sich zwei strukturisomere Cystine in der Natur finden.

Bekanntlich gilt für Cystin die Form seiner Kristalle als charakteristisch, die sechseckige Platten bilden; wir sind nun einem Cystinstein begegnet, der aus einem ausschließlich in Nadeln kristallisierenden, stark optisch aktiven Cystin bestand. Der Einfachheit halber seien im folgenden die beiden Cystinformen als «Protein-» und «Steincystin» unterschieden, ohne daß mit dieser Benennung das ausschließliche Vorkommen an einen oder anderen Orte behauptet werden soll.

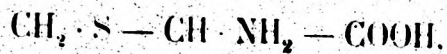
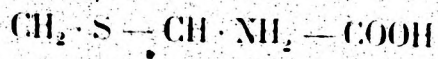
<sup>1)</sup> Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol., Bd. III, S. 1 u. 184 (1902).

<sup>2)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. XXVIII, S. 602; Bd. XXXIV, S. 207 (1899).

<sup>3)</sup> Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXXVI, S. 2720 (1903).



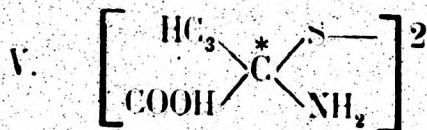
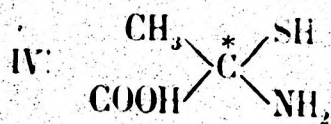
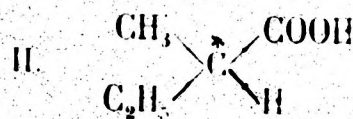
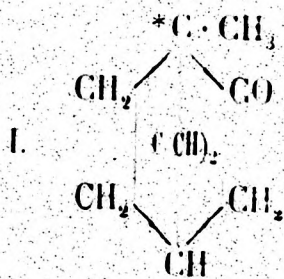
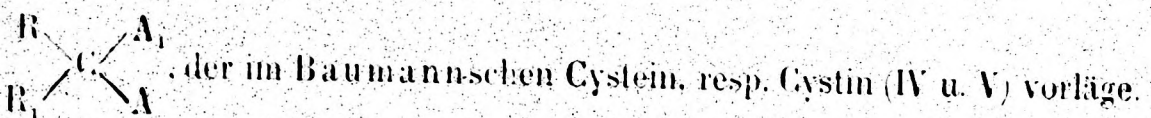
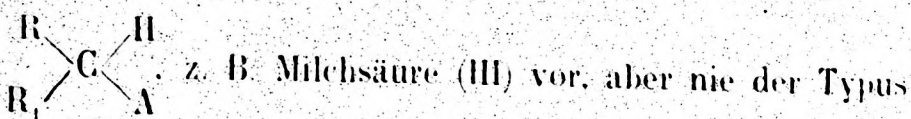
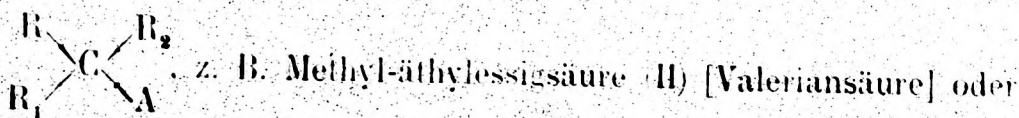
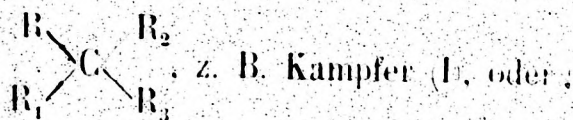
Da durch Friedmanns Versuche für ein ausschließlich in sechsseitigen Tafeln kristallisiertes Proteincystin<sup>1)</sup> einwandfrei die Formel



d. h. Konstitution des Disulfids der  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -thioglycerinsäure, erwiesen ist und da die Baumannsche Formel<sup>2)</sup> auch

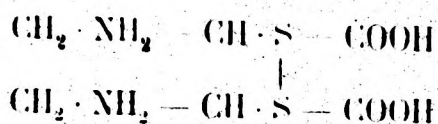
<sup>1)</sup> Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol., Bd. III, S. 15.

<sup>2)</sup> Es möge hier bemerkt werden, daß gegen die Möglichkeit der Baumannschen Formel des Cysteins, nach der dieses das  $\text{NH}_3$ -Additionsprodukt der Thiobrenztraubensäure wäre, außer der experimentellen Widerlegung noch ein anderes Argument spricht, das Drehungsvermögen des Cysteins. Es findet sich nämlich in der Natur keine einzige optisch aktive Substanz, deren Asymmetrie außer durch ungleiche Kohlenstoffradikale ( $\text{R}$ ,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ) durch zwei anorganische Reste ( $\text{A}$ ,  $\text{A}_1$ ) bedingt wäre, von denen nicht einer Wasserstoff ( $\text{H}$ ) ist. Es kommen nur die Formen



(Das in Betracht kommende asymmetrische Kohlenstoffatom ist mit \* versehen.)

dem Isomeren nicht zukommen kann, ist für letzteres die Formel



anzunehmen, d. h. die des Disulfids der  $\alpha$ -Thio- $\beta$ -Aminoglycerinsäure.

Die beiden Cystine sind als die beiden geschwefelten Serine aufzufassen: wie Serin und Isoserin und isomere Aminosäuren fast allgemein (vergl. Leucin, Isoleucin und  $n$ -Aminocaprinsäure, die verschiedenen Aminovaleriansäuren etc.) zeigen sie weitgehende Ähnlichkeit: immerhin haben wir Unterschiede in folgenden Punkten feststellen können.

1. Reines optisch-aktives Proteincystin kristallisiert in sechsseitigen Tafeln.
2. Reines optisch-aktives Steincystin kristallisiert ausschließlich in Nadeln.
3. Proteincystin hat in salzsaurer Lösung die spezifische Drehung  $-224^\circ$ .
4. Steincystin hat unter den gleichen Bedingungen die Drehung  $-206^\circ$ .
5. Racemisches Proteincystin kristallisiert in tyrosinähnlichen Nadelbüscheln und Kugeln.
6. Racemisches Steincystin läßt keine Kristallform erkennen: es ist amorph und kann durch Proteincystin nicht zur Kristallisation angeregt werden.
7. Das Proteincystin hat keinen Schmelzpunkt, es zersetzt sich langsam von  $258-261^\circ$  ab.
8. Das aktive Steincystin schmilzt unter deutlichem Aufschäumen bei  $190-192^\circ$ : es ist leichter löslich als das isomere.
9. Die Phenylecyanatverbindung des Proteincystins schmilzt bei  $160^\circ$  (korr.): durch Kochen mit 25%iger Salzsäure geht sie in das Anhydrid, ein Hydantoin, über, das bei  $119^\circ$  (korr.) schmilzt.
10. Die Phenylecyanatverbindung des Steincystins schmilzt bei  $170-172^\circ$  (korr.): nach dem Kochen mit HCl haben wir keine Veränderung konstatieren können.



11. Das Proteincystin gibt nicht die Hydroxamsäureprobe von Bamberger.

12. Das Steincystin gibt deutlich die Bambergersche Hydroxamsäurereaktion.

13. Proteincystin liefert bei Behandlung mit salpetriger Säure unter Ersatz des Amids gegen Hydroxyl das Disulfid der  $\beta$ -Thioglycerinsäure  $(-S \cdot CH_2 - CH \cdot COOH)_2$ , deren Baryumsalz stark optisch aktiv ist.<sup>1)</sup>

14. Das Reaktionsprodukt von salpetriger Säure und Steincystin ist viel komplizierter zusammengesetzt. Ein daraus gewonnenes Baryumsalz zeigt andere Zusammensetzung und Drehung.

15. Die Benzoylverbindung des Proteincystins schmilzt bei  $182-184^\circ$  (korr.).

16. Die Benzoylverbindung des Steincystins zeigt den Schmelzpunkt  $157-159^\circ$  (korr.).

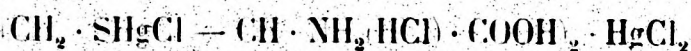
17. Das Quecksilbersalz des Proteincystins, dargestellt aus 1 Mol. Cystin, 2 Mol. NaOH und Sublimat, entspricht genau der Formel



und ist total beständig.<sup>2)</sup>

18. Das gerade ebenso bereitete Quecksilbersalz des Steincystins färbt sich beim Trocknen erst rotbraun, dann schwarz (infolge Abspaltung von Quecksilbersulfid?) und hat keine konstante Zusammensetzung.

19. Das Cysteinchlorhydrat aus Proteincystin gibt mit Sublimat eine Fällung, deren Zusammensetzung der Formel



entspricht.

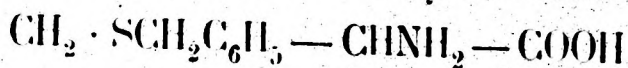
20. Das Reduktionsprodukt des Steincystins bildet eine Quecksilberverbindung von der Zusammensetzung



<sup>1)</sup> Über die  $\beta$ -Thioglycerinsäure aus Proteincystin werde ich demnächst gemeinsam mit Herrn Ascher ausführlich berichten. N.

<sup>2)</sup> Siehe die folgende Mitteilung S. 501.

21. Das Proteincystin läßt sich am Schwefel alkylieren; die Äthylverbindung  $\text{CH}_2\text{SC}_2\text{H}_5\text{-CH}\cdot\text{NH}_2\text{-COOH}$  schmilzt bei  $228\text{--}230^\circ$ , das entsprechende Benzylderivat

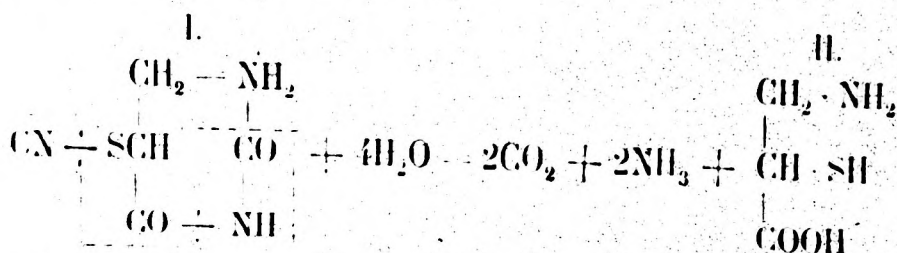


zeigt den Schmelzpunkt  $226\text{--}228^\circ$ .

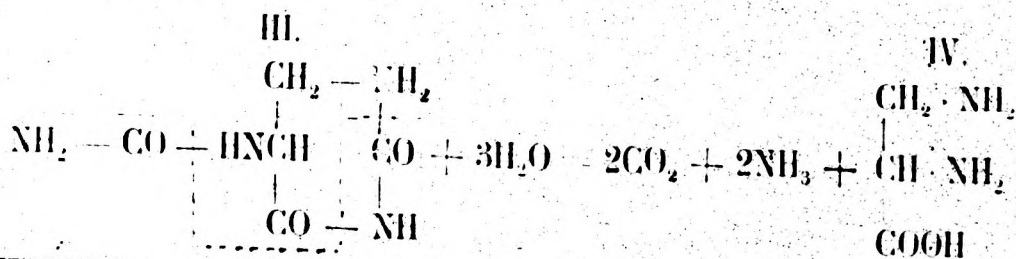
22. Das Steincystein liefert zwei analoge Produkte; die Äthylverbindung schmilzt bei  $164\text{--}166^\circ$ , das Benzylderivat bei  $213^\circ$ .

An der Existenz zweier natürlich vorkommenden Cystin-formen kann demnach kaum ein Zweifel bestehen. Die dem Steincystein zugeschriebene Formel ist allerdings nur aus der Verschiedenheit dieser Substanz vom Proteincystin gefolgert; für die direkte Beweisführung — etwa durch Abbau — hat uns bisher das Material gefehlt.

Inzwischen ist eine Substanz von der Struktur, die wir dem Steincystin zuschreiben, und zwar in einer inaktiven Modifikation durch S. Gabriels<sup>1)</sup> interessante Synthese bekannt geworden und Isocystin genannt. Durch Spaltung der Rhodandihydrouracils von der sicher bewiesenen Konstitution (I) durch rauchende Salzsäure bei  $170^\circ$  erhielt Gabriel glatt die  $\alpha$ -Thio- $\beta$ -aminoglycerinsäure (II)



in ähnlicher Weise, wie auch die  $\alpha$ - $\beta$ -Diaminoglycerinsäure (IV) nach Tafel<sup>2)</sup> durch Aufspaltung des hydrierten Urazilringes (Tetrahydroharnsäure) (III) bei  $150^\circ$  entsteht:



<sup>1)</sup> S. Gabriel, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXXVIII, S. 637, (1905).

<sup>2)</sup> J. Tafel, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXXIV, S. 1182 (1901).



Das Isocystein geht durch Oxydation in das Isocystin über.

Nun müssen vom Isocystin genau wie vom Proteincystin zwei inaktive Formen existieren, denn beide sind den Weinsäuren<sup>1)</sup> analog konstituiert, d. h. sie können in einer Racemo- und Mesóform auftreten.

Welche Modifikation in der Substanz von Gabriel vorliegt, ist unbekannt.<sup>2)</sup> Unser Befund, daß racemisches Steincystin im Gegensatz zum Proteincystin amorph ist, einen deutlichen Schmelzpunkt besitzt und relativ leicht löslich ist, steht mit Gabriels Angaben im Einklang. Auch die von letzterem als charakteristisch angegebene Reaktion, schon in der Kälte mit alkalischer Bleilösung Schwefel abzuspalten, haben wir an unserem Präparat feststellen können. Dagegen hat Gabriel selbst an einer anderen Probe eines von uns untersuchten optisch aktiven Cystins aus Steinen, die aus einem Gemisch von sechseckigen Plättchen und Nadeln bestand — über die Natur dieses Materials siehe unten — die von ihm für Isocystin gleichfalls als charakteristisch betrachtete Bildung von Schwefelkupfer bei Zusatz von  $\text{CuSO}_4$ , resp. Cu-Acetat nicht beobachtet.

Bezüglich dieser letzten Reaktion hat nun vor einigen Jahren J. Mauthner<sup>3)</sup> angegeben, daß auch Proteincystin in alkalischer Lösung bei Gegenwart von Kupfersalzen leicht Cuprisulfid abspaltet: jedenfalls ist wohl auf diese Probe kein entscheidender Wert zu legen.

Daß aber im Steincystin der Schwefel viel lockerer haftet als im Proteincystin, haben wir auch bei seinem Verhalten gegen heißes Ammoniak (s. S. 26) konstatiert, wobei Ammoniumsulfid unter Bedingungen entsteht, wo es beim Eiweißcystin nicht gebildet wird.

Ein genauer Vergleich des von uns hauptsächlich an der natürlichen aktiven Form untersuchten Steincystins mit Gabriels inaktivem Isocystin ist demnach nicht möglich. Wir hoffen

<sup>1)</sup> Auf die Bedeutung dieser Erscheinung für die Behandlung stereochemischer Probleme haben jüngst Emil Fischer und Suzuki (Ber. Bd. XXXVII, S. 4576 [1904]) bei Gelegenheit der Synthese von Polypeptiden des Eiweißcystins hingewiesen.

<sup>2)</sup> Dasselbe gilt von E. Erlenmeyers inaktivem «Proteincystin».

<sup>3)</sup> Jubelband zu Ehren von C. Voit, 1901, S. 176.

diesen durch Untersuchung der aktiven Formen durchführen zu können und beabsichtigen, die Spaltung des synthetischen Isocystins in die aktiven Komponenten zu untersuchen. Wahrscheinlich wird sich diese Substanz erheblich leichter als nach Gabriels erwähnter erster Synthese — analog Erlenmeyers<sup>1)</sup> elegantem Aufbau des inaktiven Proteincystins — aus dem leichtzugänglichen Benzoyl-Isoserinester mittels Phosphor-pentasulfid erhalten lassen.

Die wiederholt betonte Schwierigkeit des Arbeitens mit Steincystin liegt in der Beschaffung des Materials. Abgesehen davon, daß Cystinsteine überhaupt zu großen Seltenheiten zählen, findet sich in ihnen das typische Steincystin keineswegs immer oder zum mindesten nicht rein, sondern gemischt mit gewöhnlichem Proteincystin. Wie erwähnt, ist letzteres schwerer löslich und durch eine Reihe von Kristallisationen (4 bis 5) — Fällung durch Eisessig aus der Lösung in verdünntem Ammoniak — kann man die schwerlöslichen sechseckigen Tafeln des letzteren verhältnismäßig leicht rein erhalten, sobald die Quantität des Proteincystins größer als die des Steincystins ist. Dagegen gelingt es nicht, die nadelförmigen Gebilde des letzteren rein aus der Mutterlauge zu isolieren, indem die aktiven Formen von nadelförmigem Steincystin und in Plättchen kristallisierendem Proteincystin miteinander nadelförmige Mischkristalle bilden (siehe unten).

Unsere Untersuchungen haben wir deshalb an Steinen (dieselben hatten zweierlei Herkunft) ausgeführt, die sich mikroskopisch von vornherein als frei von sechseckigen Plättchen erwiesen.

Ein drittes Material,<sup>2)</sup> von dem wir eine kleine Menge der Güte des Herrn Privatdozenten Dr. Spiegel-Berlin verdanken, bestand nach der mikroskopischen Untersuchung aus einem Gemisch von überwiegend Proteincystin mit Steincystin.

<sup>1)</sup> Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXXVI, S. 2720 (1903) und Annal. d. Chem., Bd. CCCXXXVII, S. 259 (1904).

<sup>2)</sup> An diesem Produkt hat Herr Professor Gabriel — wie erwähnt — die Kupferreaktion seines Isocystins nicht konstatieren können, vergl. S. 478.



Die Prüfung geschah stets durch Lösen einer kleiner Menge in warmem Ammoniak und Verdunstung in einer kleinen Kristallisierschale im Exsikkator über Schwefelsäure. In allen Fällen hinterblieb ungelöst ein geringer amorpher Rückstand, bestehend aus Schwefel, auf dessen häufiges Vorkommen in Blasensteinen zuerst L. Spiegel<sup>1)</sup> die Aufmerksamkeit gelenkt hat.

Keinesfalls kann das Cystin eines Steines ohne weiteres als verschieden vom Proteincystin betrachtet werden, sondern es bedarf stets der mikroskopischen Kontrolle. Diese ist aber beweisend.

Zwar zeigt das racemische inaktive Proteincystin große Ähnlichkeit mit dem Steincystin, indem es gleichfalls in Nadeln kristallisiert, wenn auch in kleineren Formen. Die nur unbedeutend niedrigere spezifische Drehung des reinen nadelförmigen Steincystins ( $[\alpha]_D = -206^\circ$ ) im Vergleich mit der des reinen Proteincystins ( $[\alpha]_D = -224^\circ$ ) schließt ein Vorliegen etwa des letzteren aus, und selbst ein Gemisch von aktivem und *r*-Proteincystin könnte angesichts der einheitlichen Nadelform der Kristalle nicht im Steincystin vorliegen. Denn wir haben ausdrücklich festgestellt (siehe die folgende Mitteilung), daß Proteincystin weder in der aktiven noch in der racemischen Form dimorph ist und daß bei einer Mischung von Racemkörper mit aktivem natürlichen Proteincystin die Nadeln des ersteren und die sechseckigen Platten des letzteren im mikroskopischen Bilde völlig neben einander bestehen bleiben.

Außerdem kann, abgesehen von der ausdrücklichen Feststellung der optischen Aktivität, nach allem, was über ein natürliches Vorkommen von Racemkörpern bekannt ist, ein Vorliegen von *r*-Cystin in Cystinsteinen von vornherein als ausgeschlossen betrachtet werden. Daß die reine Nadelform des Steincystins nicht etwa durch Verunreinigung mit einer fremden anders zusammengesetzten Substanz bedingt ist, folgt mit Sicherheit aus der Schärfe der analytischen Daten. Ferner haben wir ausdrücklich an reinem aktivem Proteincystin festgestellt, daß es beim einfachen Lösen in heißem Ammoniak

<sup>1)</sup> Virchows Archiv, Bd. CLXVI, S. 364.

nicht racemisiert wird, sondern daß beim Verdunsten die reinen Sechseckformen wieder erscheinen und das Drehungsvermögen ungeändert bleibt.

Wir kommen nun zur Diskussion der Frage über die Verbreitung des Steincystins.

Sein Vorkommen in Cystinsteinen scheint nicht so selten zu sein. Inzwischen ist auch E. Abderhalden<sup>1)</sup> einem Cystinstein begegnet, dessen Cystin sich von reinem Eiweißcystin (gewonnen aus Edestin) verschieden verhielt. Seine  $\beta$ -Naphthalinsulfoverbindung schmolz nämlich  $12-16^\circ$  höher als das entsprechende Derivat des Proteincystins ( $F. 214^\circ - 215^\circ$ ), bei  $226-230^\circ$ . Den niedrigeren Schmelzpunkt zeigte auch die Naphthalinsulfoverbindung (l. c.) eines in reinen sechsseitigen Tafeln kristallisierenden, aus der Milz mit verdünntem Ammoniak extrahierten Cystins, bei dem wohl sicher eine Racemisierung ausgeschlossen ist. Deshalb muß wohl das Naphthalinsulfo derivat vom Schmelzpunkt  $214^\circ$  dem Proteincystin, das höher schmelzende dagegen einem Isomeren zugeschrieben werden, eine Möglichkeit, deren der Autor bereits gedenkt.

Außer in Steinen und in Eiweißkörpern ist seit fast hundert Jahren ein dritter Fundort des Cystins bekannt, der Harn von mit Cystinurie behafteten Patienten. Das einzige Mal, wo ein Cystinharn auf Vorkommen isomerer Cystine untersucht ist, der jüngst von A. Loewy und C. Neuberg<sup>2)</sup> eingehend untersuchte Fall, enthielt allein Proteincystin. In der Literatur findet man jedoch von alters her angegeben, daß Cystin aus Steinen und Harn außer in der typischen Sechseckform gelegentlich auch in Nadeln kristallisiert (siehe die Lehrbücher von Huppert, Beilstein, Hoppe-Seyler-Thierfelder). Da dieses natürliche Material kaum racemisiert gewesen sein kann, wird man die Notizen über nadelförmiges Cystin auf Steincystin zu beziehen haben.

Von besonderer Wichtigkeit für die ganze Cystinfrage ist es, daß auch die cystinliefernde Gruppe der Proteinstoffe die beiden Isomeren zu enthalten scheint. Auf Grund analytischer

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. XXXVIII, S. 558.

<sup>2)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. XLIII, S. 346.

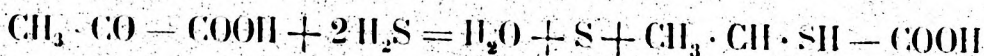


Daten ist K. A. H. Mörner<sup>1)</sup> schon vor einigen Jahren zu der Auffassung gelangt, daß sich zwei ungleichartige Schwefelatome im Eiweiß finden. Mörner widerlegte ausdrücklich Embdens<sup>2)</sup> Behauptung, daß es sich hierbei um ein gleichzeitiges Vorkommen von Cystein und Cystin handle, und hat diese Anschauung später<sup>2)</sup> eingehend begründet. Es gelang ihm nämlich, aus Proteincystin über das Cystein durch Spaltung mit Salzsäure unter Druck neben  $\text{H}_2\text{S}$  und  $\text{NH}_3$  erhebliche Mengen  $\alpha$ -Alanin (I) und  $\alpha$ -Thiomilchsäure (II) zu erhalten,



von denen ersteres aus dem «Proteincystin» (III), letzteres aus «Steincystin» (IV) allem Anschein nach hervorgeht.

Früher hat der eine von uns<sup>3)</sup> dargelegt, daß die nachgewiesene Bildung von Brenztraubensäure  $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{COOH}$  aus Cystein in alkalischer Lösung sowohl mit der Formel III wie IV im Einklang steht, und es wäre denkbar, daß der dabei auftretende Schwefelwasserstoff die Brenztraubensäure zu  $\alpha$ -Thiomilchsäure



reduziert, wie das schon Böttinger vor einer Reihe von Jahren<sup>4)</sup> ausgeführt hat. Aber Mörner<sup>5)</sup> hat den ausdrücklichen Nachweis geliefert, daß Brenztraubensäure nicht durch Säurespaltung aus Cystin entsteht, und wir haben für Cystein aus Eiweißcystin besonders festgestellt, daß es durch Destillation mit Kaliumdisulfat oder Borsäure, wo die naheverwandte Glycerinsäure nach Erlenmeyer sen.<sup>6)</sup> Brenztraubensäure liefert,



<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. XXXIV, S. 295 (1902).

<sup>2)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. XXXII, S. 94 (1901).

<sup>3)</sup> Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXXV, S. 3162 (1902).

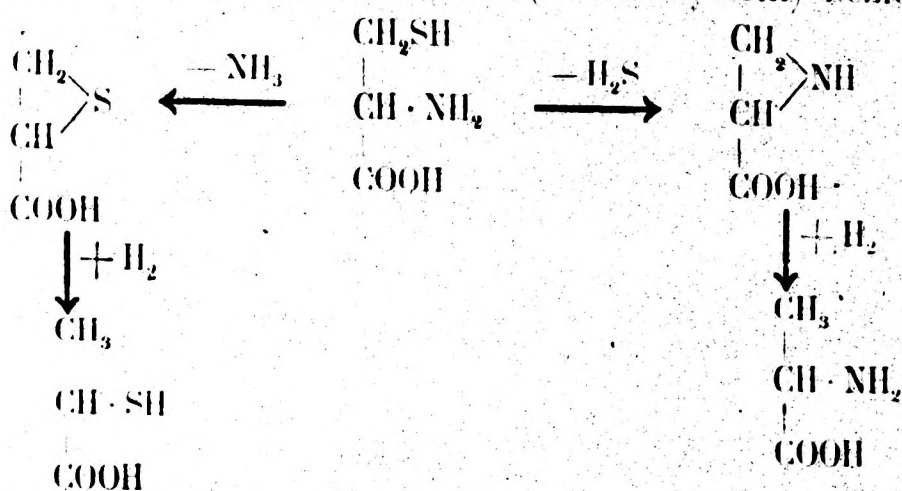
<sup>4)</sup> Annal., Bd. CLXXXVIII, S. 320.

<sup>5)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. XLII, S. 139 (1904).

<sup>6)</sup> Ber., Bd. XIV, S. 322 (1881).

also ebenfalls bei saurer Reaktion, keine Spur der Ketopropionsäure ergibt.

$\alpha$ -Alanin sowohl wie  $\alpha$ -Thiomilchsäure hat Mörner übrigens in solchen Mengen erhalten, daß eine Bildung der letzteren durch Atomverschiebung bei saurer Reaktion nicht sehr wahrscheinlich ist. Deshalb ist auch Gabriels (l. c.) etwas andere Interpretierung des Vorgangs wohl auch nicht zwingend, welche die Bildung von  $\alpha$ -Alanin wie  $\alpha$ -Thiomilchsäure allein auf die  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -Thiomilchsäure (Proteincystein) bezieht:



Mörner<sup>1)</sup> hat dann auf Grund seiner Beobachtungen und unter Hinweis auf unsere (kurz bereits in einer Arbeit von J. Wohlgemuth [diese Zeitschrift, Bd. XL, S. 82, (1903)] mitgeteilten) Resultate sich gleich Patten<sup>2)</sup> für die Existenz zweier ungleicher S-Atome im Eiweißmolekül ausgesprochen und nimmt mit uns die beiden mit «Protein» und «Steincystin» bezeichneten stereoisomeren Formen an.

Für die Tatsache, daß dem typischen Eiweißcystin ein Begleiter von der gleichen Zusammensetzung anhaftet, spricht ein anderer, ungemein wichtiger Befund Mörners, den er zu wiederholten Malen erhoben hat.

Nimmt man, wie Mörner beschreibt, die Hydrolyse der Harnsubstanz durch einwöchentliches Erhitzen bei Wasserbadtemperatur vor, so kristallisiert im wesentlichen in typischer Sechseckform ein linksdrehendes Cystin aus vom spezifischen Drehungsvermögen  $[\alpha]_D = -224,3^\circ$ . Dauert die Hydrolyse länger, so verschwinden die Sechseckformen und es tritt ein

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. XLII, S. 363 (1904).

<sup>2)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. XXXIX, S. 350 (1903).



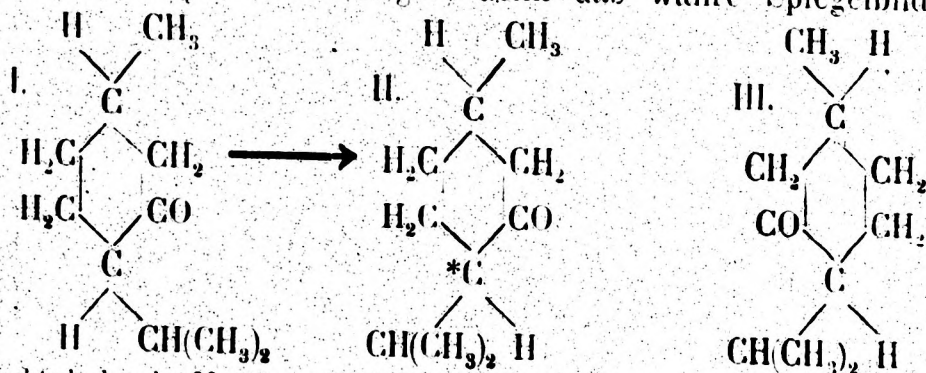
nadelförmiges Cystin, das beinahe optisch-inaktiv oder sogar rechtsdrehend ist. Völlig inaktive Präparate hat Mörner,<sup>1)</sup> wie er angibt, niemals erhalten: das niedrigste Drehungsvermögen fand er zu  $[\alpha]_D = -5,5^\circ$  und  $-5,6^\circ$ , während die dextrogyren Präparate wechselnde Werte, z. B.  $[\alpha]_D = +16^\circ, +47^\circ, +93^\circ$  besaßen.

Zur Erklärung dieser auffallenden Erscheinung nimmt Mörner an, entweder daß nach Loslösung des d-Cystins aus dem Proteinmolekül die Abspaltung der l-Form beginnt, oder daß letztere aus ersterer durch eine nachträgliche Umlagerung entsteht. In einem Fall entstünde also die schwach drehende Modifikation durch Vereinigung von d- und l-Form, im andren durch teilweise Racemisierung des l-Cystins.

In der ausgedehnten Literatur über stereochemische Forschungen ist nun kein einziger Fall bekannt, daß eine l-Modifikation in die enantiomorphe<sup>2)</sup> d-Form durch physi-

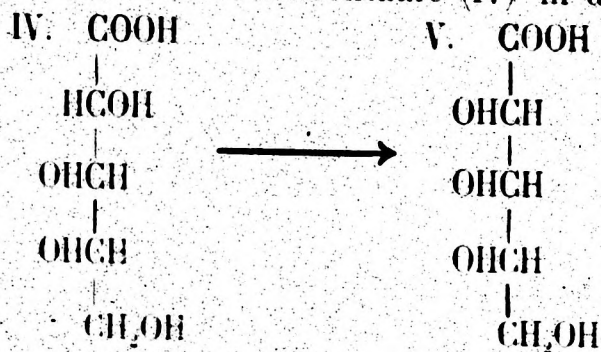
<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. XXVIII, S. 605—610 (1899).

<sup>2)</sup> Der Übergang von rechtsdrehendem Menthon (I) in einen linksdrehenden Körper gleicher Zusammensetzung (II) ist keine Ausnahme dieser Regel; denn das wahre Spiegelbild von I



Rechtsdrehendes Menthon Linksdrehender Körper

würde durch das Formelbild (III) wiedergegeben, während bei der Reaktion nur an dem mit \* bezeichneten asymmetrischen Kohlenstoffatom eine stereische Umlagerung eintritt. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei dem von Fischer und Piloty (Ber., Bd. XXIV, S. 4214) beobachteten Übergang von linksdrehender l-Arabonsäure (IV) in dextrogyre l-Ribon-



kalische Vorgänge (wie Erhitzen) oder symmetrische chemische Agentien (HCl) übergeht, und theoretisch ist dieser Fall auch undenkbar. Der optische Antipode hat stets dieselbe (enantio-morphe) Kristallform: ausdrücklich gibt aber Mörner für seine stark rechtsdrehenden Cystinpräparate reine Nadelform an. Wie in der folgenden Mitteilung gezeigt wird, kristallisiert d-Proteincystin, wie die Theorie es fordert, in der Tat in sechseckigen Täfelchen, deren Form selbst im Gemisch mit sehr viel nadelförmigem racemischen Cystin deutlich zu erkennen bleibt.

Diese wichtigen Befunde Mörners können also nicht durch einen stereoisomeren, sondern nur durch einen strukturi-someren Begleiter des Cystins erklärt werden.

Bedenkt man endlich, daß die Eiweißkörper erhebliche Unterschiede in der Leichtigkeit aufweisen, mit der sie ihren nicht oxydierten Schwefel abspalten, so kann man diese Eigenschaft vielleicht mit dem entsprechenden Verhalten der beiden isomeren Cystine in Zusammenhang bringen.

Die Tatsache, daß im «Steincystin» eine  $\beta$ -Aminosäure vorliegt, kann nicht ernstlich gegen die Annahme einer Prä-existenz im Proteinmolekül geltend gemacht werden; denn die alte Regel, daß sich allein  $\alpha$ -Aminosäuren am Aufbau des Eiweißes beteiligen, ist auch durch die Beobachtungen von Ellinger<sup>1)</sup> und Levene<sup>2)</sup> erschüttert.

Zum Schluß möge noch die Frage nach der Bezeichnung der Cystine berührt werden. Bei allen bis zum Jahre 1899 ausgeführten Untersuchungen haben die Autoren (Külz, Baumann, Mauthner, Loebisch, Suter, Brenziger u. a.) ausschließlich ein Steinen oder Harn entstammendes Material benutzt. An der Hand der Literaturangaben läßt sich wahrscheinlich machen (siehe im experimentellen Teil), daß bald Protein-, bald Steincystin oder ein Gemisch beider vorgelegen hat. Da nun vielleicht die Substanz mit der Struktur von Gabriels Isocystin im «Cystin» der alten Autoren vorliegt oder enthalten war.

<sup>1)</sup> Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXXVII, S. 1804 (1904).

<sup>2)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. XLI, S. 100 (1904).



empfiehlt es sich wohl, die beiden Cystine nicht als normal- und iso- zu unterscheiden, sondern mit  $\alpha$ -Protein- und Stein-cystin zu bezeichnen, wenn man keine rationelle Nomenklatur mit Bezug auf die Propionsäure, Glycerinsäure oder die Serine vorzieht.

### A. Proteincystin.

Das für die folgenden Untersuchungen benutzte Cystin wurde durch kurzdauernde Hydrolyse von Menschenhaar gewonnen: die Verarbeitung geschah nach Friedmanns<sup>1)</sup> Angaben. Das Rohprodukt wurde in heißem Ammoniak gelöst und warm mit Eisessig angesäuert. Der auskristallisierende Anteil, dessen Abscheidung sofort beginnt, wurde noch dreimal der gleichen Behandlung unterworfen, dann abgesaugt, mit Wasser, Alkohol und Äther ausgewaschen. Das Präparat erwies sich bei mikroskopischer Untersuchung als völlig homogen, es bestand ausschließlich aus sechseckigen Täfelchen.

Das Proteincystin besitzt keinen eigentlichen Schmelzpunkt; es sintert (im zugeschmolzenen Röhrchen) bei etwa 250° und zersetzt sich langsam von 258—261° an unter Dunkelfärbung.

Die spezifische Drehung der Substanz war

$$[\alpha]_D = -223.8^\circ$$

$$(\alpha = -4^\circ 28', l = 2, c = 1.0012,$$

d. h. es waren 0.2503 g Cystin in 25.0 ccm HCl von der Dichte 1.124 gelöst.)

Zur Kontrolle der Reinheit wurde eine Analyse der Substanz ausgeführt:

0.1822 g Substanz ergaben 0.3602 g BaSO<sub>4</sub> (= 0.0488 g S)  
 0.1507 „ „ „ „ 15.0 ccm N bei 12° und 762 mm  
 0.1214 „ „ lieferten 0.1329 g CO<sub>2</sub> und 0.0559 g H<sub>2</sub>O.

Gefunden:

C = 29.91%, H = 5.11%, N = 11.88%, S = 26.83%.

Berechnet für C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>:

C = 30.00%, H = 5.00%, N = 11.67 und S = 26.67%.

Bamberger<sup>2)</sup> hat früher angegeben, daß Cystin aus menschlichem Harn bei Behandlung mit Monosulfopersäure etc.

<sup>1)</sup> l. c. S. 15.

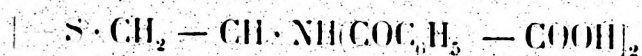
<sup>2)</sup> Berl. Bd. XXXVI, S. 713 (1903).





Nadeln von genau dem gleichen Schmelzpunkt ( $180-181^\circ$ ), den auch Brenzinger<sup>1)</sup> einmal gefunden hat, während Baumann und Goldmann<sup>2)</sup>  $156-158^\circ$  angeben: diesen letzten Wert fanden wir für Benzoylcystein (s. S. 494).

Die Zusammensetzung der Verbindung als Dibenzoylcystein



wurde durch die Analyse bestätigt.

0,0992 g Substanz ergaben 0,1945 g  $\text{CO}_2$  und 0,0396 g  $\text{H}_2\text{O}$

0,1244 „ „ lieferten 7,2 ccm N bei  $18^\circ$  und 757 mm

Berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}_2\text{O}_6$ : C = 53,60%, H = 4,50%, N = 6,25%

Gefunden: C = 53,50%, H = 4,42%, N = 6,64%

Der Versuch, durch partielle Hydrolyse eine der beiden Benzoylgruppen abzuspalten, wie das bei den Dibenzoylen der Diaminosäuren gelingt, führte nicht zum Ziel. Durch etwa 15-stündiges Erhitzen mit der 4-fachen Menge  $\text{HCl}$  von  $25^\circ$  auf  $120^\circ$  tritt Abspaltung beider Benzoylreste ein: das nach dem Verdampfen der überschüssigen Salzsäure durch Na-Acetat abgeschiedene Cystein ist zum Teil racemisiert.

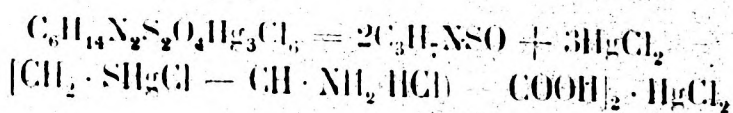
#### Quecksilberchloriddoppelsalz des Proteincysteins.

2,4 g reines Proteincystein wurden nach Baumanns Vorschrift<sup>3)</sup> mit Zinn und Salzsäure reduziert, die Lösung des von der Hauptmenge der freien Salzsäure durch Abdampfen befreiten Cysteins wurde mit einer gesättigten Sublimatlösung im Überschuss versetzt: es entsteht ein mikrokristallinischer Niederschlag, der erst mit Aceton, dann mit absolutem Äther ausgewaschen wird: Ausbeute ca. 9,0 g. Zur Analyse wurde die Substanz an der Luft getrocknet: hier nahm sie konstantes Gewicht an, während sie über konzentrierter  $\text{H}_2\text{SO}_4$  oder  $\text{CaO}$  dauernd leichter wurde, ohne daß Konstanz erzielt werden konnte. Beim Auswaschen mit Wasser oder Alkohol an Stelle von Aceton werden keine reinen Verbindungen erhalten, offenbar weil die beiden erstgenannten Solventien  $\text{HgCl}_2$  resp.  $\text{HCl}$  abspalten. Die Analyse ergab Zahlen, die mit großer Schärfe auf die Formel

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. XVI, S. 552.

<sup>2)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. XII, S. 255.

<sup>3)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. VIII, S. 230 (1883).



stimmen.

0.8078 g	Substanz	lieferten	20.0 ccm N	bei 18° und 769 mm
0.2205	„	ergaben	0.0960 g BaSO <sub>4</sub>	(= 0.0128 g S)
0.2479	„		0.1640 g HgS	(= 0.1414 g Hg)
0.1816	„		0.1509 g AgCl	(= 0.0370 g Cl)

Berechnet für  $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}_2\text{O}_4\text{Hg}_2\text{Cl}_2$ :

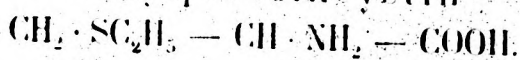
$$\text{N} = 2.67\%, \text{S} = 6.07\%, \text{Hg} = 56.88\%, \text{Cl} = 20.20\%$$

Gefunden:

$$\text{N} = 2.92\%, \text{S} = 5.84\%, \text{Hg} = 57.02\%, \text{Cl} = 20.49\%$$

Einen mit der angenommenen Formel genau übereinstimmenden Wert für Quecksilber hat jüngst E. Erlenmeyer<sup>1)</sup> für das Quecksilbersalz des inaktiven synthetischen Cysteins gefunden, während Brenzinger<sup>2)</sup> vor Jahren den Chlorgehalt fast 5% zu niedrig fand.

### Äthylproteincystin



Diese Verbindung ist zuerst von Brenzinger<sup>2)</sup> aus dem  $\text{HgCl}_2$ -Doppelsalz des Cysteins und Jodäthyl erhalten. Wir haben sie genau nach der Vorschrift dieses Autors dargestellt und können seine Angaben vollständig bestätigen. Wir fanden den Schmelzpunkt 228—230° (korr.) und

$$[\alpha]_D = -25.9^\circ$$

$$(\alpha = -2^\circ 20', l = 2, c = 4.5)$$

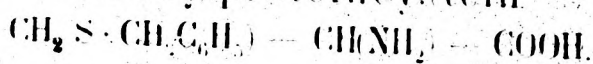
während Brenzinger die entsprechenden Daten 226—228° und  $-28^\circ 18'$  angibt.

0.1758 g Substanz ergaben 14.9 ccm N (bei 22° und 765 mm)

Berechnet für  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NSO}_2$ : N = 9.35%

Gefunden: N = 9.69%

### Benzylproteincystein



F. Suter<sup>3)</sup> verdanken wir den Nachweis, daß sich die Sulphydrylgruppe durch Behandlung mit Benzylchlorid und

<sup>1)</sup> Annalen d. Chemie, Bd. CCCXXXVII, S. 261.

<sup>2)</sup> l. c.

<sup>3)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. XX, S. 562.



NaOH häufig benzylieren läßt. Die Anwendung dieser Reaktion auf das Cystein<sup>1)</sup> ergab ihm bereits ein Benzylcystein vom Schmelzpunkt 215°.

Aus 1 Mol. Cystein, 2,5 Mol. NaOH und 5,4 Mol. Benzylchlorid gewannen wir nach Suters Angaben ein Benzylcystein, das bei 226—228° (korr.) schmolz.

0,3032 g Substanz ergaben 0,3421 g BaSO<sub>4</sub>

0,1692 „ „ lieferten 9,9 ccm N (bei 17° und 760 mm)

Berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S: N = 6,63%, S = 15,16%

Gefunden: N = 6,85%, S = 15,02%

Mit Suters Substanz ist diese Verbindung bei der Kürze seiner Angaben kaum zu vergleichen, sie ist wahrscheinlich von ihr verschieden. Sie besteht aus schneeweißen glänzenden Kristallblättchen, die in Alkalien leicht, schwerer in Mineral-säuren und nur wenig in Wasser löslich sind: aus der alkalischen Lösung werden sie durch Essigsäure gefällt. Beim Kochen mit starkem Alkali wird die Verbindung zersetzt, beim Erwärmen mit Fehlingscher Lösung spaltet sich Benzylmercaptidkupfer ab.

### B. Steincystin.

Das zu den folgenden Versuchen benutzte Steincystin entstammt 2 Konkrementen verschiedener Herkunft, einer Serie kleiner Steinchen vom Gesamtgewicht 2,93 g und 2 etwas größeren (3,92 g), die zusammen 6,85 g wogen. Die Steine wurden zerkleinert und mit siedendem Ammoniak von 15% extrahiert, wobei bis auf einen unbedeutenden Rest alles in Lösung ging. Im Gegensatz zum Proteincystin fällt das Isomere bei Zusatz von Eisessig nicht aus, erst bei längerem Stehen in der Kälte erfolgt spärliche Abscheidung. Deshalb wurde die ammoniakalische Lösung auf dem Wasserbade bis zur Kristallisation eingengt: nach 24stündigem Stehen wurde der schwach gelbliche Niederschlag abgesaugt und mit kaltem Wasser, Alkohol und Äther ausgewaschen, wobei er rein weiß wird. In der Mutterlauge ist stets etwas Schwefelammonium nachzuweisen. Bereits die erste Kristallisation läßt unter dem Mikro-

<sup>1)</sup> Die Herkunft ist nicht angegeben.

skop ausschließlich kleine Nadelchen erkennen, die völlig frei von sechseckigen Tafeln<sup>1)</sup> sind. Das Cystin wurde noch zweimal in der gleichen Weise umkristallisiert; dabei ist in den Mutterlauge stets wieder Ammoniumsulfid nachzuweisen; die Bildung desselben ist demnach auf eine S-, resp. H<sub>2</sub>S-Abspaltung aus dem Steincystin zurückzuführen; sie kann nicht bedingt sein durch die erwähnte Beimengung von elementarem Schwefel, da das Ammoniumsulfid auch bei den umkristallisierten Präparaten immer wieder auftritt.

Dieses nadelförmige Cystin kann durch Impfen mit den sechseckigen Kristallen des Proteincystins nicht zur Kristallisation gebracht werden, vielmehr tritt eine andere sehr bemerkenswerte Erscheinung auf. Löst man je 0.20 g Protein- und Steincystin zusammen in 10 cem siedendem Ammoniak von 15% und dampft ein, so kristallisieren trotz der geringeren Löslichkeit des Proteincystins nunmehr reine Nadeln aus, die sich unter dem Mikroskop als völlig einheitlich erweisen. Auch bei Zusatz einer geringeren Menge von Proteincystin kann man die sechseckigen Plättchen des letzteren gänzlich zum Verschwinden bringen.

Es liegt demnach ein typischer Fall der Bildung von Mischkristallen vor, wie es bei derartigen Isomeren nicht selten ist; es sei nur an die besonders eingehend von W. Marckwald und Me. Kenczie<sup>2)</sup> studierten Verhältnisse bei Mischkristallen zahlreicher Derivate von Gärungsamylalkohol

(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> · CH — CH<sub>2</sub> — CH<sub>2</sub>OH und d-Amylalkohol  $\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} - \text{CH}_2\text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$

erinnert. Speziell bei den Eiweißspaltungsprodukten sind solche Fälle relativ häufig, hier kristallisieren auch Nichtisomere in unentwirrbaren Mischkristallen. Solche Fälle hat zuerst Emil Fischer<sup>3)</sup> beim Leucin und der Aminovaleriansäure und anderen

<sup>1)</sup> Reines Proteincystin, das statt durch Fällung mit Eisessig durch Eindampfen der ammoniakalischen Lösung gewonnen ist, behält die typische Sechseckform bei.

<sup>2)</sup> Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXXIV, S. 479, 485; Bd. XXXVII, S. 1038.

<sup>3)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. XXXIII, S. 462, 415 (1901).



Aminosäuren beobachtet, dann F. Ehrlich<sup>1)</sup> beim Isoleucin und Leucin beschrieben, und erst jüngst hat Zd. H. Skraup<sup>2)</sup> beim Glykokoll und der Diaminoglutarsäure eine besonders ausgebildete Fähigkeit zur Bildung einer Doppelverbindung nachgewiesen. Diesen analog verhalten sich also Stein- und Proteincystin.

Diese Bildung von Mischkristallen findet statt zwischen den aktiven Formen des Protein- und Steincystins: wir haben sie nicht bei r- und d-Proteincystin beobachtet. Man kann also die Sechseckform des aktiven Eiweißcystins neben der Nadelform des zugehörigen Racemkörpers erkennen, ein Verhalten, das die Beurteilung der komplizierten Verhältnisse einigermaßen erleichtert.

Natürlich hat auch die Bildung von Mischkristallen zwischen den beiden isomeren aktiven Formen ihre Grenze, denn mischt man zu 0,1 g Proteincystin den zehnten Teil Steincystin, löst in Ammoniak und läßt vollständig auskristallisieren, so zeigt das mikroskopische Bild ein Gemenge von Nadeln und sechseckigen Täfelchen.

Durch wiederholte Fällung aus der ammoniakalischen Lösung durch Eisessig kann man aus einem solchen Gemenge von wenig Steincystin mit überwiegend Proteincystin einen Teil des letzteren rein erhalten, da die Mischverbindung in der Ammoniumacetatlauge löslicher ist.

Der Schmelzpunkt des Steincystins liegt ca. 70° niedriger als der Zersetzungspunkt des Proteincystins: bei 190—192° schmilzt die Verbindung unter deutlichem Aufschäumen und einige Grade höher findet lebhaftere Gasentwicklung statt.

Die spezifische Drehung der Substanz<sup>3)</sup> ist

$$[\alpha]_D^{20} = -206,1^\circ$$

$$a = -3^\circ 58', l = 2,0, c = 0,9616$$

d. h. es waren 0,2404 g Steincystin in 25 ccm HCl vom spe-

<sup>1)</sup> Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXXVII, S. 1809 (1904).

<sup>2)</sup> Monatshefte f. Chemie, Bd. XXVI, S. 259 (1905).

Fast denselben Wert hat seinerzeit J. Mauthner (Diese Zeitschrift, Bd. VII, S. 225) für »Cystin« gefunden, worauf besonders hingewiesen sei: Mauthner gibt  $[\alpha]_D^{20} = -205,9^\circ$  an.

zifischen Gewicht 1,124 gelöst). Die Analyse ergab folgende Zahlen:

0,0962 g Substanz lieferten 9,9 ccm N bei 17° und 761 mm  
 0,1122 " " ergaben 0,2266 g BaSO<sub>4</sub> (= 0,0303 g S)  
 0,1859 " " lieferten 0,2060 g CO<sub>2</sub> und 0,0889 g H<sub>2</sub>O.

Berechnet für (C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>NSO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>.

C = 29,98%, H = 5,00%, N = 11,68%, S = 26,67%.

Gefunden:

C = 30,21%, H = 5,30%, N = 11,94%, S = 27,00%.

Behandelt man eine kleine Menge Steincystin in der von Bamberger angegebenen Weise mit Caroschem Reagens etc., so erhält man einen positiven Ausfall der Hydroxamsäurereaktion.

Durch Erhitzen mit HCl vom spezifischen Gewicht 1,124 im Rohr auf 165° wird Steincystin ebenso wie Proteincystin (siehe die folgende Mitteilung) racemisiert. Zu dem Versuch dienten 0,5 g aktives Steincystin; sie wurden mit 12 ccm der Salzsäure 14 Stunden lang auf ca. 165° erhitzt. Das Rohr öffnet sich unter geringem Druck, wobei ein mercaptanartig riechendes und mit bläulicher Flamme brennendes Gas auströmt. Der Röhreninhalt hatte sich gelbbraun gefärbt; er wurde auf das 3fache verdünnt, in der Siedehitze mit Tierkohle entfärbt und auf dem Wasserbade auf etwa 16 ccm eingeeengt; die weitere Konzentration geschah im Vacuumexsikkator über Ätzkalk und konzentrierter Schwefelsäure. Es hinterbleibt das Chlorhydrat des r-Steincystins als strählig-kristallinische Masse; es wurde nicht weiter untersucht, sondern mit Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Die entstandene Lösung wurde dann bei gewöhnlicher Temperatur verdunsten gelassen. Der Rückstand wurde mit kaltem Wasser angerührt, abgesaugt und noch einmal aus Ammoniak umgelöst. Man gewinnt so das racemische Steincystin als weißes, amorphes Pulver. Die erhaltene Menge war nur gering, sie betrug 0,1830 g und diente zu einer Stickstoffbestimmung.

0,1233 g Substanz ergaben 12,9 ccm N bei 19° und 760 mm

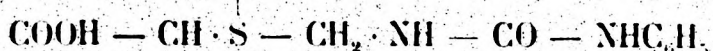
Berechnet für (C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>NSO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>: N = 11,68%

Gefunden: N = 12,00%



Weiter wurde nur festgestellt, daß dieses amorphe racemische Steincystin durch die nadelförmigen Kristalle des racemischen Proteincystins nicht zur Kristallisation angeregt wird.

#### Phenylcyanatverbindung des Steincystins.



0,6 g Steincystin wurden in 5,0 ccm n-NaOH gelöst, mit 10 ccm verdünnt und mit 0,75 g Phenylcyanat in bekannter Weise geschüttelt. Nach 2 Stunden wurde abfiltriert und mit HCl angesäuert, das ausgeschiedene Reaktionsprodukt wurde nach zweistündigem Stehen abgesaugt und aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Nach dem Trocknen bildet es eine farblose mikrokristallinische Masse vom Schmelzpunkt 170—172° (korr.); beim Liegen am Licht färbt sie sich schwach rosa.

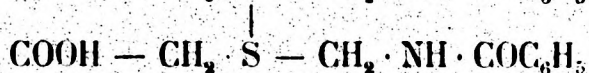
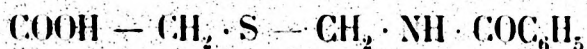
Durch Kochen mit Salzsäure haben wir keine Anhydrierung dieser Hydantoinsäure zum Phenylhydantoin erzielen können.

0,1258 g Substanz ergaben 0,2308 g CO<sub>2</sub> und 0,0499 g H<sub>2</sub>O.

Berechnet für (C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S)<sub>2</sub>: C = 50,21%, H = 4,60%

Gefunden: C = 50,00%, H = 4,39%

#### Benzoylverbindung des Steincystins.



0,4 g Steincystin wurden in der bei dem Isomeren angegebenen Weise mit Natriumbikarbonat und Benzoylchlorid etc. behandelt. Das aus verdünntem Alkohol umkristallisierte Benzoat schmolz 24° niedriger als Benzoylproteincystin, bei 156—158° (korr. 157—159°). Bemerkenswert ist, daß Goldmann und Baumann<sup>1)</sup> im Jahre 1888 den gleichen Schmelzpunkt für ein ebenfalls aus Steinen gewonnenes Cystinbenzoat gefunden haben.

Nach der Analyse liegt das Dibenzoat vor.

0,1109 g Substanz ergaben 0,2164 g CO<sub>2</sub> und 0,0471 g H<sub>2</sub>O.

Berechnet für (C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>NS)<sub>2</sub>: C = 53,60%, H = 4,50%

Gefunden: C = 53,33%, H = 4,71%

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. XII, S. 255.

## Quecksilbersalz des Steincystins.

0,30 g Steincystin wurden in etwa 5 ccm Wasser suspendiert und aus der Bürette mit genau 2,5 ccm n-NaOH versetzt, worauf beim Umrühren klare Lösung erfolgte. Hierzu wurde im Überschuß eine kalt bereitete konzentrierte Lösung von Mercuriacetat gefügt. Der sich zu Boden senkende schwere weiße Niederschlag wurde nach kurzem Stehen abgesaugt und mit kaltem Wasser, Alkohol und Äther ausgewaschen. Beim Trocknen verfärbte sich die Verbindung selbst im Vacuum, bevor Gewichtskonstanz eintrat, indem sie zuerst rötlich, dann schwarzbraun wird. Auch bei Anwendung von konzentrierter Sublimatlösung wurde kein beständigeres Produkt erhalten.

Das fast trockene Produkt enthielt im ersten Falle 67% Hg, im letzten ca. 48,5% Hg.

## Quecksilberchloriddoppelsalz des Steincysteins.

0,4 g Steincystein wurden mit Zinn- und Salzsäure reduziert, wobei eine deutliche Entwicklung von Schwefelwasserstoff stattfindet. Nach Ausfällung des gelösten Zinns mit  $H_2S$  wurde die Flüssigkeit durch Abdampfen auf dem Wasserbade möglichst von der überschüssigen Salzsäure befreit und mit konzentrierter Sublimatlösung ausgefällt. Der schwere weiße Niederschlag wird nach einigen Stunden abgesaugt, mit Aceton und schließlich mit absolutem Äther ausgewaschen. Beim Trocknen an der Luft, wie im Vacuum über konzentrierter  $H_2SO_4$  behält er seine Farbe und nimmt konstantes Gewicht an.

Die Ausbeute betrug ca. 1,91 g.

I. 0,4162 g Substanz ergaben 0,3236 g  $HgS$ <sup>1)</sup>

II. 0,7494 " " " 0,3200 "  $BaSO_4$  und 0,3720 g  $AgCl$

III. Das Filtrat von I wurde eingengt und dann darin nach Kjeldahl der N bestimmt; verbraucht:

7,4 ccm  $n_{10}$ - $H_2SO_4$  = 0,0104 g N.

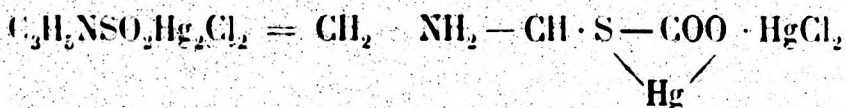
Gefunden:

Hg = 67,02%, N = 2,50%, S = 5,68%, Cl = 12,41%.

Diese Werte stimmen am besten mit der Formel

<sup>1)</sup> Die Quecksilberverbindung wurde unter schwachem Erwärmen in sehr verdünnter HCl gelöst und dann nach gehöriger Verdünnung mit  $H_2S$  erst in der Kälte, dann auf dem Wasserbad behandelt. Das Filtrat vom Quecksilbersulfid diente zur N-Bestimmung nach Kjeldahl.

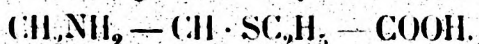




[vielleicht auch =  $\text{CH}_2\text{NH}_2 - \text{CH} \cdot \text{S}(\text{HgCl}) - \text{COO}(\text{HgCl})$ ]  
 überein, die folgende Zahlen verlangt:

$$\text{Hg} = 67.80\%, \text{N} = 2.37\%, \text{S} = 5.43\%, \text{Cl} = 12.03\%.$$

### Äthylsteincystein.



Ogleich die Quecksilberverbindung des Steincysteins nach anderem Typus gebaut ist, als das entsprechende Derivat des Proteincysteins, setzt sie sich doch in analoger Weise mit Jodäthyl um, offenbar weil auch hier das in Betracht kommende Schwefelatom direkt mit dem zum doppelten Umsatz befähigten Quecksilberrest verbunden ist.

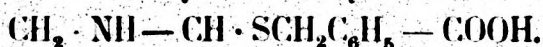
Zu dem Versuch dienten 3,85 g Cysteinquecksilberverbindung (entsprechend 0,825 g Steincystin; dieselben wurden mit 20 ccm absolutem Äthylalkohol und 12 g Jodäthyl zwei Stunden am Rückflußkühler zu gelindem Sieden erhitzt, wobei bis auf einen minimalen Rest alles in Lösung ging. Die gelbliche Flüssigkeit wurde sodann mit dem doppelten Volumen heißen Wassers versetzt und durch Einleiten von Wasserdampf von Alkohol wie überschüssigem Jodäthyl befreit. Die Lösung wurde dann vom ausgeschiedenen Mercurijodid abfiltriert, mit Schwefelwasserstoff entquecksilbert. Beim Verdampfen des mit  $\text{NH}_3$  neutralisierten Filtrates hinterbleibt ein Kristallbrei, der nach zweitägigem Stehen mit kaltem Wasser angerührt, abgesaugt und aus heißem Wasser umkristallisiert wurde, farblose Blättchen vom Schmelzpunkt  $164-166^\circ$ . Die Ausbeute betrug 0,277 g.

0,1652 g Substanz ergaben 13,2 ccm N bei  $15^\circ$  und 747 mm.

Berechnet für  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ : N = 9,39%

Gefunden: N = 9,22%

### Benzylsteincystein.



0,360 g Steincystin wurden reduziert: die Lösung des entstehenden Chlorhydrates wurde dann nach Suters Angaben (l. c.) benzyliert. Das Reaktionsprodukt stimmt in seinen Eigenschaften und auch im Schmelzpunkt [wir fanden  $213^\circ$  (korr.), während

Suter 215<sup>o</sup> angibt| vollständig mit Suters Angaben überein; letzterer hat seiner Zeit ja auch ein Cystin aus Steinen benutzt.

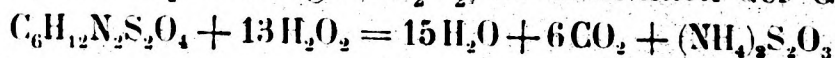
0,1043 g Substanz ergaben 6,4 ccm N bei 23<sup>o</sup> und 762 mm.

Berechnet für  $C_{10}H_{13}NO_2S$ : N = 6,63<sup>o</sup>.

Gefunden: N = 6,92<sup>o</sup>.

Schließlich haben wir noch untersucht, ob Steincystin sich bei Behandlung mit Wasserstoffsuperoxyd etwa anders verhält als Proteincystin. Spiegel<sup>1)</sup> hat nachgewiesen, daß in ammoniakalischer Lösung «Cystin» durch konzentriertes Hydroperoxyd zu unterschwefliger Säure oxydiert wird. Wie früher erwähnt ist, bestand das seiner Zeit benutzte Material nach der uns von Herrn Dr. Spiegel freundlichst zur Verfügung gestellten Probe aus einem Gemisch von Stein- und Proteincystin, und es war möglich, daß die Isomeren sich verschieden verhalten würden.

Wir behandelten deshalb je 0,5 g der beiden Cystine gelöst in je 10 ccm Ammoniak von 12,5<sup>o</sup>%, mit der doppelt so großen Menge 100 volumprozentigen  $H_2O_2$ , als sich nach der Gleichung



berechnet.

Die Oxydation nahmen wir nach Spiegel bei Zimmertemperatur vor und engten nach dem Aufhören der Gasentwicklung auf dem Wasserbade zum dünnen Sirup ein. Beide Proben wurden dann nach E. Salkowskis<sup>2)</sup> Methode am absteigenden Kühler der Destillation mit HCl unterworfen; bei beiden trat in gleicher Weise der Belag von elementarem Schwefel im Kühlrohr auf. Durch die von Salkowski weiter empfohlene Kontrolle, Lösen in Chloroform, Kristallisation und Brennbarkeit, wurde der Schwefel und damit das Vorliegen des Ammoniumhyposulfits besonders nachgewiesen.

Die im Stoffwechsel auftretende unterschweflige Säure, als deren Quelle J. Wohlgemuth<sup>3)</sup> das Cystin erkannt hat, kann daher aus beiden Isomeren entstehen.

<sup>1)</sup> Virchows Archiv, Bd. CLXVI, S. 369 (1901).

<sup>2)</sup> E. Salkowski, Pflügers Archiv, Bd. XXXIX, S. 213.

<sup>3)</sup> J. Wohlgemuth, Diese Zeitschrift, Bd. XL, S. 81 und Bd. XLIII, S. 469.